

AQUEOUS SUSPENSION PHARMACEUTICAL COMPOSITION**Publication number:** JP11130659 (A)**Publication date:** 1999-05-18**Inventor(s):** MAKINO YUJI; DOI MASAHIKO +**Applicant(s):** TEIJIN LTD +**Classification:****- international:** A61K47/38; A61K9/08; A61K47/38; A61K9/08; (IPC1-7): A61K47/38; A61K9/08**- European:****Application number:** JP19970298486 19971030**Priority number(s):** JP19970298486 19971030**Also published as:**

JP3386349 (B2)

Abstract of JP 11130659 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject composition having remarkably decreased agglomeration of drug particles and uneven distribution of the particles in an aqueous suspension preparation, exhibiting improved physical stability and useful as an agent for intranasal administration by using drug particles having spherical form. **SOLUTION:** This composition contains (A) an active amount of a drug and (B) about 0.05-5% w/w of crystalline cellulose.carmellose sodium (Avicel RC) as a suspending agent and the particle of the component A is made to have a spherical form (preferably 10 nm to 10 μ m in diameter). The component A is preferably a scarcely water-soluble drug, especially cholecalciferol, ergocalciferol, 1 α -hydroxycholecalciferol, etc., and the spherical drug particle is preferably produced by spray-drying method.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-130659

(43)公開日 平成11年(1999)5月18日

(51)Int.Cl.⁶

A 61 K 9/08

識別記号

F I

A 61 K 9/08

B

47/38

47/38

U

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 5 頁)

(21)出願番号

特願平9-298486

(22)出願日

平成9年(1997)10月30日

(71)出願人 000003001

帝人株式会社

大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

(72)発明者 牧野 悠治

東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社内

(72)発明者 土肥 雅彦

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内

(74)代理人 弁理士 前田 純博

(54)【発明の名称】 水性懸濁医薬品組成物

(57)【要約】

【課題】 薬物濃度の偏在がない物理的に安定な水性懸濁化製剤、特に薬物濃度の偏在がない物理的に安定な結晶セルロース・カルメロースナトリウム(アビセルRC)で懸濁化された水性懸濁化製剤を提供する。

【解決手段】 有効量の薬物、懸濁化剤として約0.05%~約5%w/wの結晶セルロース・カルメロースナトリウム(アビセルRC)を含んでなる水性懸濁医薬品組成物であって、薬物粒子の形状が球形であることを特徴とする物理的安定性が改良された水性懸濁医薬品組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効量の薬物、懸濁化剤として約0.05%～約5%w/wの結晶セルロース・カルメロースナトリウム（アビセルRC）を含んでなる水性懸濁医薬品組成物であって、薬物粒子の形状が球形であることを特徴とする物理的安定性が改良された水性懸濁医薬品組成物。

【請求項2】 薬物が水難溶性薬物である請求の範囲第1項記載の水性懸濁医薬品組成物。

【請求項3】 水難溶性薬物がコレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、 1α -ヒドロキシコレカルシフェロール、 $1,25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロール、 $1,24$ -ジヒドロキシコレカルシフェロール、 25 -ヒドロキシコレカルシフェロールなどのビタミンD₃類、アルプロスタジル、ジノプロストン、クリンプロストなどのプロスタグランジン類、テストステロン、ドロスタンロン、ホスフェストロール、エストラジオール、エストリオール、プロゲステロンなどの性ホルモン類、ベクロメタゾンジプロピオネット、トリアムシノロングアセトニド、フルニソリド、フルチカゾンジプロピオネット、デキサメタゾン、ブデソニド、ヒドロコルチゾン、ハロフレドン、ベタメタゾン、プレドニゾロンなどの副腎皮質ホルモン類である請求の範囲第2項記載の水性懸濁医薬品組成物。

【請求項4】 結晶セルロース・カルメロースナトリウム（アビセルRC）がアビセルRC591、RC591NFかアビセルCL611である請求の範囲第1項記載の水性懸濁医薬品組成物。

【請求項5】 球形の薬物粒子が噴霧乾燥法で製造される請求の範囲第1項記載の水性懸濁医薬品組成物。

【請求項6】 球形の薬物粒子の大きさが 10 nm ～ $10\mu\text{m}$ である請求の範囲第5項記載の水性懸濁医薬品組成物。

【請求項7】 鼻腔内投与用製剤に用いられる請求の範囲第1項記載の水性懸濁医薬品組成物。

【請求項8】 経口投与用製剤に用いられる請求の範囲第1項記載の水性懸濁医薬品組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は物理的安定性が改良された水性懸濁医薬品組成物に関する。更に詳しくは本発明は物理的安定性が改良された球形の水難溶性薬物粒子と懸濁化剤としての結晶セルロース・カルメロースナトリウム（アビセルRC）を含んでなる水性懸濁医薬品に関する。

【0002】

【従来の技術】水難溶性薬物を水性液剤として投与する際には該薬物を懸濁化剤で水中に懸濁した懸濁化剤（サスペンション）が通常使用される。該懸濁化剤としてはゲルを形成して粘度を上昇させるものが通常使用され、例えばヒドロキシプロビルセルロースなどのセルロース

エーテル類、カルボキシビニルポリマー・ポリビニルピロリドンなどの合成高分子類、アルギン酸・ヒアルロン酸などの天然高分子類、ベントナイトなどの粘土類、結晶セルロース・カルメロースナトリウム（アビセルRC）のような複合物などが挙げられる。水難溶性薬物は通常微粒子に粉碎あるいは造粒された後上記の懸濁化剤により水中に分散される。分散性を向上させるために補助剤として界面活性剤も使用される。該界面活性剤としてはTWEEN80などのポリソルベート類や、ソルビタン類の他、ラウリル硫酸ナトリウムなどが挙げられる。このようにして調製された水難溶性薬物の水性懸濁物はその目的に応じて経口剤、皮膚用外用剤、鼻腔用外用剤などとして使用されるが、必要に応じてその他の成分、例えば緩衝剤、防腐剤、保存剤、着色剤、矯味・矯臭剤、浸透圧調節剤が配合され最終的な製剤となる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】これらの懸濁剤では懸濁化剤、界面活性剤の効果により水難溶性薬物が水中に均一に分散された状態であるが、長期間の保存中あるいは温度などの環境の急激な変化の際には水難溶性薬物が沈降あるいは浮遊する不均一化・偏在化が避けられなかった。そこで多くの改良が工夫され例えば結晶セルロース・カルメロースナトリウム（アビセルRC）を懸濁化剤として使用すると該不均一化がおこりにくい水性懸濁化製剤を得られる事が公知である。（旭化成資料：アビセルRC591NF＜医薬品・化粧品への応用＞、アビセル時報1996N○.14など）しかし、本発明者らは該水性懸濁化製剤の経時変化をより詳細に検討した結果、外観では懸濁状態に変化はないものの、水難溶性薬物の濃度には偏在があることを知見した。すなわち、肉眼で安定に均一状態にみえる懸濁物は懸濁化剤の結晶セルロース・カルメロースナトリウム（アビセルRC）に由来するものであり水難溶性薬物は実は分離・偏在を起こしていることを発見した。通常肉眼で不均一化を認めた時は製剤を手で振とうして均一化して使用すればよいが、このように外見は均一であるが薬物は不均一の場合は振とうせずに使用することとなり投与される薬物量の均一性が保たれなくなる。従って、薬物濃度の偏在がない物理的に安定な水性懸濁化製剤、特に薬物濃度の偏在がない物理的に安定な結晶セルロース・カルメロースナトリウム（アビセルRC）で懸濁化された水性懸濁化製剤が望まれている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題を解決するため鋭意研究した結果、水難溶性薬物の分離・偏在が薬物粒子の形状に依存していることを発見した。すなわち、通常水性懸濁医薬品組成物を製造する際には薬物は経済的理由から機械的粉碎工程を経て微細化される。機械的粉碎工程により微細化された粒子の形状は機械的に破碎されることから複数の面からなる多方面

体を形成する。本発明者らはこの面構造が水性懸濁化製剤内において薬物粒子相互の接触を増加させ粒子同士の会合、偏在をおこすと推定した。そこで、可能なかぎり薬物粒子同士の接触面積を減少させる目的で粒子表面を球状にすべく薬物を噴霧乾燥法で球形に加工したところ水性懸濁化製剤内の薬物粒子粒子同士の会合、偏在が著しく減少した水性懸濁化製剤を製造できることを知りし本発明に到達したものである。

【0005】かくして、本発明は物理的安定性が改良された水性懸濁医薬品組成物を提供するものである。更に詳しくは本発明は物理的安定性が改良された球形の水難溶性薬物粒子と懸濁化剤としての結晶セルロース・カルメロースナトリウム(アビセルRC)を含んでなる水性懸濁医薬品を提供するものである。

【0006】

【発明の実施の形態】本発明の薬物は水難溶性薬物であればよく、例えばコレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、 1α -ヒドロキシコレカルシフェロール、1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール、1, 24-ジヒドロキシコレカルシフェロール、25-ヒドロキシコレカルシフェロールなどのビタミンD₃類、アルプロスタジル、ジノプロストン、クリンプロストなどのプロスタグランジン類、テストステロン、ドロスタノロン、ホスフェストロール、エストラジオール、エストリオール、プロゲステロンなどの性ホルモン類、ベクロメタゾンジプロピオネット、トリアムシノロンアセトニド、フルニソリド、フルチカゾンジプロピオネット、デキサメタゾン、ブデソニド、ヒドロコルチゾン、ハロブレドン、ベタメタゾン、アレドニゾロンなどの副腎皮質ホルモン類などが挙げられる。

【0007】本発明の薬物の量は本発明の鼻腔内投与用水性懸濁液剤の1回使用分に有効量が含有されるように配合される。薬物の活性によって配合量は異なるが、例えば通常それぞれの薬物が注射投与に用いられている量の同量から20倍量、より好ましくは同量から10倍量である。より具体的には約0.01%w/w～約1%w/wが好ましく、特に好ましくは約0.05%w/w～約0.5%w/wである。

【0008】本発明の結晶セルロース・カルメロースナトリウム(アビセルRC)は、表面がカルメロースナトリウムで被覆された結晶セルロースであり旭化成(株)よりアビセルRCシリーズとして販売されている。これらのものとしてアビセルRC-591、RC-591NF、CL-611があげられるが、中でもRC-591、RC-591NFが望ましい。

【0009】また、本発明の結晶セルロース・カルメロースナトリウム(アビセルRC)の濃度は、約0.05%w/w～約5%w/wであり、特に好ましくは0.1%w/w～3%w/wである。

【0010】本発明の球形の薬物粒子は噴霧乾燥法、コ

アセルベーション法、超臨界法などで製造することができる。これらの中でも経済的理由あるいは後処理の容易さから噴霧乾燥法が好適である。

【0011】本発明の球形の薬物粒子の粒径は10nm～10μmの範囲にあることが好ましく、中でも100μm～5μmの範囲にあることが、より容易に均一な懸濁剤を調製しうるので特に好ましい。

【0012】本発明の水性懸濁製剤の製剤化には必要によって他の成分を添加することができる。それらの成分とその代表的な例を挙げると、リン酸およびその塩等などの緩衝剤、赤色2号等の着色剤、アスコルビン酸等の保存剤、パラオキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、メントール等の矯臭剤、塩化ナトリウムなどの浸透圧調節剤である。

【0013】本発明の水性懸濁医薬品組成物は通常以下のようにして製造される。すなわち、エタノールやメタノールなどの薬学的にその使用が許容されている有機溶媒もしくはその有機溶媒と薬学的に使用の許容されている水性溶媒との混合溶媒に薬物を溶解させ、噴霧乾燥機により、該薬物を球形に造粒する。この球状に造粒された薬物を、予めホモミキサー、プロペラミキサー、ピストン型ホモジナイザーなどにより調製された0.05%w/w～5%w/wの結晶セルロース・カルメロースナトリウム懸濁液に、そのまま、もしくは薬学的に使用の許容されている水性溶媒に懸濁させた状態、もしくはTWEEN80などの界面活性剤溶液に溶解・懸濁させた状態で添加し、ホモミキサー、プロペラミキサー、ピストン型ホモジナイザーなどで十分攪拌することにより、本発明の水性懸濁医薬品組成物が調製される。

【0014】

【発明の効果】かくして本発明により、従来のものよりも、物理的安定性が改良された水性懸濁医薬品組成物が提供される。このような本発明の水性懸濁医薬品組成物により、従来は予め振ることにより均一にしてから使用するという手間が懸濁製剤にはあったが、振る必要なく簡便に製剤を使用することができる。これは、患者の服薬コンプライアンスの向上に通じることが期待できる。また、従来、安定性を保持するのに使用していた界面活性剤の削減、懸濁化剤の使用量の低減化なども可能となり、医薬品以外の組成物減少によるコストの削減、副作用の低下などの効果も同時に期待される。従って、本発明は、経鼻投与による薬物療法にとって、治療効果上のみならず経済的効果上も極めて高い意義があるといえよう。

【0015】

【実施例】以下に、実施例、比較例を挙げて本発明を詳述するが、これらは本発明を何ら限定するものではない。

【0016】【実施例1】50mgのコレカルシフェロールを1000mLのエタノール溶液に溶解させ、噴霧

乾燥機により、球状でかつその粒子径が0.1～2μmにあるコレカルシフェロール粉末を調製した。この粉末を、その濃度が0.1%w/wとなるように、予めホモミキサーにより調製した1%w/wの結晶セルロース・カルメロースナトリウム（アビセルRC591）懸濁液に添加し、ホモミキサーによりコレカルシフェロール懸濁剤を調製した。

【0017】〔実施例2〕25mgのベクロメタゾンジプロピオネットを1000mLの7.5%エタノール溶液に溶解させ、噴霧乾燥機により、球状でかつその粒子径が0.1～3μmにあるベクロメタゾンジプロピオネット粉末を調製した。この粉末を、その濃度が0.05%w/wとなるように、予めホモミキサーにより調製した1%w/wの結晶セルロース・カルメロースナトリウム（アビセルRC591）懸濁液に添加し、ホモミキサーによりベクロメタゾンジプロピオネット懸濁剤を調製した。

【0018】〔実施例3〕500mgのテストステロンを5000mLの5.0%エタノール溶液に溶解させ、噴霧乾燥機により、球状でかつその粒子径が0.1～3μmにあるテストステロン粉末を調製した。この粉末を、その濃度が0.1%w/wとなるように、予めホモミキサーにより調製した0.5%w/wの結晶セルロース・カルメロースナトリウム（アビセルCL611）懸濁液に添加し、ホモミキサーによりベクロメタゾンジプロピオネット懸濁剤を調製した。

【0019】〔実施例4〕100mgのベクロメタゾンジプロピオネットを5000mLの5.0%エタノール溶液に溶解させ、噴霧乾燥機により、球状でかつその粒子径が0.1～3μmにあるベクロメタゾンジプロピオネット粉末を調製した。この粉末を、その濃度が0.05%w/wとなるように、予めホモミキサーにより調製した2.0%w/wの結晶セルロース・カルメロースナトリウム（アビセルCL611）懸濁液に添加し、ホモミキサーによりベクロメタゾンジプロピオネット懸濁剤を調製した。

【0020】〔試験例〕本発明の組成物による物理的安定性を評価するために、以下の方法により製剤中の薬物の均一性を評価した。すなわち、実施例1～4により調製された懸濁剤を10mLのガラス製メスシリンダーにとり、室温放置1ヶ月後、6ヶ月後においてメスシリンダーの各メモリ位置（上層：7.5mL、中層：5.0

mL、下層：2.5mL）まで、先細ガラスピペットを挿入し、約100μLサンプリングし、各サンプルの薬物濃度を評価した。また、対照例として、以下の製剤を調製し、実施例同様の評価を行った。結果を表1に示した。

【0021】〔対照例1〕球状に整形されていない、市販のベクロメタゾンジプロピオネットの粉末で、その粒子径が0.1～3μmにあるものを、予めホモミキサーにより調製した1%w/wの結晶セルロース・カルメロースナトリウム（アビセルRC591）懸濁液に添加し、ホモミキサーによりベクロメタゾンジプロピオネット懸濁剤を調製した。

【0022】〔対照例2〕市販のテストステロンの粉末をジェットミルにより粉碎し、その粒子径が0.1～3μmにあるものを、予めホモミキサーにより調製した1%w/wの結晶セルロース・カルメロースナトリウム（アビセルRC591）懸濁液に添加し、ホモミキサーによりベクロメタゾンジプロピオネット懸濁剤を調製した。なお、この場合の粉碎されたテストステロン粒子を顕微鏡下で観察したが、ほとんどが、いびつな直方体状であり球状には整形されていなかった。

【0023】〔対照例3〕100mgのベクロメタゾンジプロピオネットを5000mLの5.0%エタノール溶液に溶解させ、噴霧乾燥機により、球状でかつその粒子径が1.5～15.0μmにあるベクロメタゾンジプロピオネット粉末を調製した。この粉末を、その濃度が0.05%w/wとなるように、予めホモミキサーにより調製した2.0%w/wの結晶セルロース・カルメロースナトリウム（アビセルCL611）懸濁液に添加し、ホモミキサーによりベクロメタゾンジプロピオネット懸濁剤を調製した。

【0024】〔対照例4〕50mgを1000mLの7.5%エタノール溶液に溶解させ、噴霧乾燥機により、球状でかつその粒子径が1.5～15.0μmにあるコレカルシフェロール粉末を調製した。この粉末を、その濃度が0.1%w/wとなるように、予めホモミキサーにより調製した1.0%w/wの結晶セルロース・カルメロースナトリウム（アビセルRC591）懸濁液に添加し、ホモミキサーによりコレカルシフェロール懸濁剤を調製した。

【0025】

【表1】

各製剤中の上層、中層、下層における薬物濃度（仕込み時の濃度を100%とした場合の割合（%）で表示

	各層に於ける薬物濃度の割合（%）					
	上層		中層		下層	
	1ヶ月	6ヶ月	1ヶ月	6ヶ月	1ヶ月	6ヶ月
実施例1	100	100	100	100	100	100
実施例2	100	100	100	100	100	100
実施例3	100	100	100	100	100	100
実施例4	100	100	100	100	100	100
対照例1	95	65	98	75	100	88
対照例2	80	70	85	80	95	85
対照例3	90	65	90	80	100	88
対照例4	80	65	80	70	90	80

【0026】結果、表に示したとおり、本発明の実施例による組成物は、室温下に6ヶ月間放置しても均一性、すなわち物理的安定性が確認されたのに対し、対照例では、各層の濃度が顕著に減少し、薬物が沈降してしまっ

ていることが確認された。また、これらの試験例全てにおいて、外観は白濁した懸濁液であり、実施例、対照例間に顕著な相違は認められなかった。